Vom Verfasser überreicht.

ZEITSCHRIFT

FÜR

KREBSFORSCHUNG.

HERAUSGEGEBEN

VOM

DEUTSCHEN ZENTRALKOMITEE FÜR KREBSFORSCHUNG
ZU BERLIN.

REDIGIERT

VON

PROF. DR. D. v. HANSEMANN UND PROF. DR. GEORGE MEYER.
GEH. MED.-RAT.

REDAKTION: BERLIN W., BENDLER-STRASSE 13.

Sonder=Abdruck.

BERLIN 1908.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



(Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 7. Bd. 1. Heft.)

(Aus der Königl. chirurgischen Universitätsklinik zu Berlin.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bier.)

Die Immunität und die spontane Heilung der Krebskrankheit nach den Ergebnissen der modernen experimentellen Forschung.

Von

Dr. med. et chir. **Anton Sticker**, Oberassistent der Klinik.

Die experimentelle Krebsforschung hat uns eine Reihe von bösartigen Geschwülsten kennen gelehrt, welche sich von Tier auf Tier übertragen lassen. Es zweifelt heute kein ernster Forscher mehr an dieser tausendfältig durch das Experiment bewiesenen Tatsache beim Tiere. Schwerwiegend treten jetzt auch die von so hervorragenden Aerzten wie Hahn, v. Bergmann und Cornil wenn auch vereinzelt angestellten Uebertragungsversuche beim Menschen in den Vordergrund, sie können nicht mehr ohne Weiteres als Zufälligkeiten oder Unerklärlichkeiten abgetan werden. Auch das Studium des gehäuften Vorkommens des Krebses in manchen Familien, in manchen Häusern, in manchen Orten wird die ernste Forschung nicht mehr als statistische Spielerei, sondern als eine ernste Aufgabe betrachten.

Indem eine grosse Anzahl der malignen Geschwulstkrankheiten in die Reihe der Infektionskrankheiten — Infektionskrankheiten im weitesten Sinne des Wortes — eingetreten ist, eröffnet sich ein grosses Fragegebiet für dieselben: Gibt es eine natürliche Resistenz des Organismus gegen Geschwulstkrankheiten? Kann ein tierischer Körper gegen eine Geschwulstkrankheit aktive und passive Immunität erwerben? Gibt es eine spontane Heilung des Krebses? Gibt es eine mehrfache Infektion bei Geschwulstkrankheiten?

A. Angeborene Immunität.

Der experimentellen Geschwulstforschung verdanken wir den Satz, dass Tumoren nur auf Individuen übertragen werden können, welche zu der gleichen Tierspezies gehören, oder so nahe verwandt sind, dass eine Bastardierung möglich ist.

Meine mehr als 400 an Zahl betragenden Versuche, Menschentumoren auf Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Katzen, Ziegen zu übertragen, verliefen ohne Ausnahme negativ. Metschnikoff gelang es in keiner Weise, maligne Geschwülste des Menschen auf anthropoide Affen zu überpflanzen.

Hätte man die Lehre von der Artspezifizität der Geschwulstzellen früher erkannt, so würden die tausendfältigen negativen Versuche nicht so viele Forscher entmutigt und die Lehre von der Unübertragbarkeit der Krebskrankheit nicht bestärkt haben.

Das wurde mit einem Schlage anders, als zahlreiche Geschwulstübertragungen, welche man von Tier auf Tier derselben Art vornahm, gelangen. Heute weiss man, dass ein Mäusetumor auf Mäuse und nicht auf Ratten[1]), ein Hundetumor auf Hunde und nicht auf Meerschweinchen zu übertragen ist, ja umfangreiche eingehende Versuche haben gezeigt, dass manche Tumoren nicht nur innerhalb derselben Art, sondern derselben Varietät, wenn Aussicht auf Erfolg sein soll, zu übertragen sind.

Erwies sich die Spezifizität meines Rundzellensarkoms beim Hunde[2]) nicht so eng begrenzt, dass es nicht auf alle mir zu Gebote stehenden Hunderassen, ja sogar auf den verwandten Fuchs übertragen werden konnte, so musste ich bei einem von mir beobachteten transplantablen Spindelzellensarkom des Hundes die Erfahrung machen, dass nur ganz bestimmte Hunderassen mit Erfolg zu weiteren Uebertragungen verwendet werden konnten.

Ich führe noch eine Reihe weiterer von anderen Forschern beobachteter Tatsachen an, welche zeigen, dass die Artspezifizität bald eine weitere, bald eine engere ist.

Loeb[3]) überpflanzte mit Erfolg ein Sarkom der weissen Ratte auf einen Mischling der weissen und grauen Ratte; ein transplantabler Speichel-

---

1) Ehrlich gelang es bisweilen, eine Mäusegeschwulst auf die Ratte zu übertragen. Während derselbe Tumor aber bei der Maus stetig weiterwuchs, erreichte die Wuchskraft bei der Ratte schnell, und zwar nach etwa einer Woche, ein Ende. (1906. S. 82.)

2) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1. Bd. 1904, und 4. Bd. 1906.

3) American Medicine. Vol. X. 1905. p. 265.

drüsentumor der japanischen Tanzmaus konnte aber nicht auf weisse Mäuse überimpft werden.

Jensen[1]) überpflanzte mit Erfolg einen Tumor der weissen Maus auf die graue Hausmaus, von welcher die weisse bekanntlich eine Varietät bildet; dagegen gelangen die Uebertragungen nicht auf die Waldmaus und andere Mäuse.

Leyden fand, dass der Jensensche Tumor, welcher bei Kopenhagener Mäusen mit Leichtigkeit (70—80 pCt.) überpflanzt werden konnte, sich nicht auf Mäuse, welche in Berlin gekauft waren, übertragen liess.

Borrel[2]) erzielte mit dem Jensenschen Tumor bei Pariser Mäusen eine geringere Ausbeutung (30—40 pCt.), als Jensen bei seinen Uebertragungen auf dänische Mäuse (50—60 pCt.).

Haaland[3]) verimpfte mit Erfolg das Ehrlichsche Sarkom auf Berliner (97 pCt.) und Hamburger (24 pCt.) Mäuse; norwegische Mäuse blieben dagegen refraktär.

Ebenderselbe überimpfte eine Mischung von Jensens Carcinom und Ehrlichs Sarkom auf dänische und Berliner Mäuse. Die Berliner Mäuse zeigten reine Sarkome, die dänischen Mäuse reines Carcinom.

Hertwig und Poll[4]) gelang es, Jensens Tumoren der weissen und der grauen Varietät der Hausmaus von der weissen auf die graue und umgekehrt zu übertragen.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, dass die Tiervarietät, bei welcher der Tumor entstanden ist, einen günstigeren Boden für seine fortgesetzte Verpflanzung darstellt, als eine fremde Rasse.

B. Erworbene Immunität.

Ausser der angeborenen Resistenz einzelner Wesen und ganzer Rassen gegenüber bestimmten Geschwulstkrankheiten hat uns die experimentelle Geschwulstforschung gelehrt, dass der tierische Körper auch eine Widerstandsfähigkeit gegen übertragbare Geschwülste erwerben kann.

Die Immunisierungsmöglichkeit gegen transplantable Geschwülste wurde zum ersten Male durch Jensen[5]) bei Mäusen, durch Sticker[6]) bei Hunden

---

1) Zentralbl. f. Bakteriol. 34. Bd. 1903. S. 126.
2) Le Problème de Cancer. 1907. S. 41.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1907. No. 23.
4) Abhandl. d. Akad. d. Wissensch. 1907.
5) Zentralbl. f. Bakteriol. 34. Bd. 1903.
6) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1. Bd. 1904.

und durch Loeb[1]) bei Ratten festgestellt. Sie bewiesen in Verfolg ihrer experimentellen Geschwulstübertragungen, dass der tierische Organismus in gleicher Weise wie gegen Infektionskrankheiten, so auch gegen maligne Tumoren aktive und passive Immunität erwerben kann.

a) Aktive Immunität.

Das Eintreten einer aktiven Immunität konnte ich bei meinen Hunden, auf welche experimentell Rundzellensarkome übertragen wurden, in zahlreichen Fällen beobachten.

Ich richtete mein Augenmerk darauf, ob bei den ersten positiven Implantationen etwa verminderte Resistenz der Tiere bestanden habe, verursacht durch gewisse physiologische Zustände, wie allzugrosse Jugend, zu hohes Alter, Laktationsperioden oder Graviditätszustände, oder ob schlechte Ernährung, organische Erkrankungen die Widerstandsfähigkeit der Tiere herabgesetzt hatten, oder ob allzu hohe oder niedere Temperaturen die Tiere relativ leichter der Implantation zugänglich gemacht hatten, und ob die spätere Resistenz gegenüber den Tumorzellen einer Abwesenheit obiger schädigender Faktoren zuzuschreiben war, oder ob eine wirkliche Immunität der Hunde vorlag, welche durch die einmalige Ueberstehung des Geschwulstprozesses herbeigeführt worden war.

Die daraufhin gerichteten Beobachtungen und Versuche zeigten, dass es sich nicht um einen durch derartige Schwankungen der Resistenz der Versuchstiere herbeigeführten vorübergehenden Zustand handeln konnte, auch nicht um Schwankungen der Virulenz des Sarkoms, sondern um einen dauernden, durch aktive Immunisierung geschaffenen Zustand.

Ich führe hier zwei beweisende Umstände an. Erstens wurden unter 200 Hunden bisher nur wenige gefunden, bei welchen eine spontane, vielleicht eine angeborene Resistenz gegen die erste Implantation beobachtet wurde, alle anderen Hunde, gleichgiltig, welches Alter sie hatten, welcher Rasse sie angehörten, gleichgiltig in welchem physiologischen oder pathologischen Zustande sie sich befanden, waren der ersten Implantation zugänglich: Hunde von 10 Tagen bis zum höchsten Alter, Dachshunde, deutsche und englische Vorstehhunde, Foxterriers, Spitze, Ziehhunde, Schosshunde, Bastarde, trächtige, nicht trächtige, säugende und ablaktierte, gesunde und kranke, magere und überernährte. Zweitens war in allen Fällen, in welchen eine spontane Heilung des Tumors erfolgte, es ganz gleichgiltig, ob schnell oder langsam wachsende Sarkome, also Tumoren von gesteigerter oder geschwächter Virulenz zu erneuten Implantationsversuchen benutzt wurden; niemals mehr kam es auch nur zum geringsten Tumoransatz; bei einem Hunde wurde 14 Tage nach spontaner Heilung des Implantations-

1) American Medicine. Vol. X. 1905.

tumors eine erneute Implantation an anderer Stelle versucht, bei einem zweiten Hunde 47 Tage nach spontaner Heilung, bei einem dritten Hunde 94 Tage nach spontaner Heilung; in jedem Falle ohne Erfolg.

Weitere Versuche zeigten, dass die erneuten Implantationen nicht nur nach vollendeter spontaner Heilung misslingen, sondern auch dann schon, wenn sie im stabilen bzw. regressiven Stadium der Sarkome ausgeführt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über 13 erneute, aber erfolglose Implantationen.

Versuch		Erfolg		Erfolg
No. 61	1. u. 2. Impl.	+	18 Tage vor dem regress. Stad. 3. Impl.	+
„ 5	1. Implantat.	+	8 „ „ „ „ „ 2. „	—
„ 6	1. „	+	am 1. Tage des stabilen „ 2. „	—
„ 10	1. „	+	„ 6. „ „ „ „ 2. „	—
„ 113	1. „	+	„ 14. „ „ „ „ 2. „	—
„ 45	1. „	+	„ 15. „ „ regress. „ 2. „	—
„ 53	1. „	+	„ 16. „ „ „ „ 2. „	—
„ 10	1. „	+	„ 24. „ „ „ „ 3. „	—
„ 45	1. „	+	„ 46. „ „ stabilen „ 3. „	—
„ 5	1. „	+	„ 53. „ „ regress. „ 3. „	—
„ 26	1. „	+	„ 56. „ „ „ „ 2. „	—
„ 53	1. „	+	„ 56. „ „ „ „ 3. „	—
„ 1	1. „	+	„ 60. „ „ „ „ 2. „	—
„ 114	1. „	+	„ 106. „ „ „ „ 2. „	—

Aus diesen Beobachtungen ist nun Zweifaches zu schliessen:

Erstens, dass eine allgemeine Immunität des ganzen Körpers sich ausbilden kann, welche jede Ansiedelung der Sarkomzellen verhindert, und zweitens, dass diese allgemeine Immunität durch spontane Heilung einer örtlich begrenzten Geschwulstbildung eingeleitet wird.

Es frug sich, ob eine Immunisierung des Körpers auch zu erreichen war, ohne dass es zu einer Geschwulstbildung kam. Nach Einführung lebender Tumorzellen direkt in die Blutbahn trat in jedem Falle vollständige Immunität ein. Die Tumorzellen gingen im Blute sämtlich zugrunde, niemals beobachtete ich nach intravenösen Injektionen die geringste Geschwulstentstehung; die durch das Blut vernichteten Tumorzellen machten aber die Tiere vollständig immun.

Diese Art der Immunisierung würde meines Erachtens auch gelingen nach subkutanen oder intraperitonealen Injektionen, wenn man imstande wäre, die Tumorzellen mechanisch zu zerstören, ohne dem Plasma seine lebenden Eigenschaften zu benehmen.

Behaupten doch auch Borrel und Bashford und neuerdings auch Hertwig und Poll, dass die Quantität der bei den Impfungen sich nicht ansiedelnden, sondern resorbierten Zellen eine grosse Rolle bei der Entstehung der Immunität bilden.

Dass mit Chloroform getötete Tumorzellen nicht imstande sind, aktive Immunität zu erzeugen, hat Michaelis gezeigt. Auch durch Kälte abgetötete Zellen erwiesen sich nach meinen und Anderer Versuchen nicht aktionsfähig.

Eine Immunisierung des Mäusekörpers gegenüber malignen Mäusetumoren erzielten Ehrlich[1]) durch Injektion von gutartigen Mäusetumoren, Bashford[2]) durch Injektion von normalem Mäuseblut, Schöne[3]) durch wiederholte Injektion von Mäuseembryonen, Mäuseleber und Mäusehoden. Dass es sich in all' diesen Fällen nicht um eine gegen spezifische Geschwülste gerichtete Immunität handelt, geht daraus hervor, dass eine solche Vorimpfung in gleicher Weise gegen Carcinome, Sarkome, Chondrome, Schutz gewährte. Der immunisatorische Effekt trat oft rasch, schon nach 7—14 Tagen, ein und hielt wochen- und monatelang an.

Auch Borrel[4]) berichtet neuerdings über gelungene Immunisierung von Mäusen durch Vorbehandlung mit Mäusegewebe. Milzgewebe machte die Mäuse in 100 pCt. refraktär, Lebergewebe in 88 pCt.

Einen verzögernden, wenn auch nicht hemmenden Einfluss auf die Tumorentstehung scheint die Gravidität auszuüben. Wenn man Tiere impft, die sich im Anfang einer Gravidität befinden, beobachtet man sehr oft eine Verlängerung des Latenzstadiums.

Ich habe dies mehrere Male bei meinen Sarkomhunden beobachten können. Dass keine die Tumorzellen zerstörenden Antistoffe, sondern nur Hemmstoffe während der Trächtigkeit auftreten, ging daraus hervor, dass nach stattgehabtem Partus die Tumoren sich entwickelten.

Auch Haaland beobachtete bei zwei trächtigen Mäusen die obige Erscheinung.

Anders verhält es sich, wenn Tumoren schon ausgebildet sind.

In solchen Fällen befördert die Schwangerschaft den Einfluss des Tumorwachstums. Solche Beobachtungen liegen von Herzog und Loeb bei Ratten vor. Sie stimmen überein mit beim Menschen bekannten Erscheinungen, dass maligne Geschwülste während der Schwangerschaft schubweise wachsen und zum Tode führen können.

---

1) Arbeiten aus dem Institut in Frankfurt. 1906.
2) IVth. Ann. report of the Cancer Res. Fund. 1906.
3) Münchener med. Wochenschr. No. 51. 1906.
4) Le Problème du Cancer. 1907.

b) Passive Immunität.

Versuche, die Entstehung und das Wachsthum von Tumoren durch Immunsera zu beeinflussen, wurden mit Erfolg von verschiedenen Seiten angestellt.

Jensen[1]) gibt an, dass er Immunität und sogar Heilung von Mäusegeschwülsten nach Injektion von Serum erzielte, welches von Kaninchen stammte, die mit Mäusegeschwülsten vorbehandelt waren.

von Leyden und Blumenthal[2]) stellten Versuche mit Immunseren bei Hunden und bei Menschen an.

Sticker[3]) sah nach Injektion von Serum eines spontan geheilten Hundes Wachstumshemmung und teilweise Rückbildung eines Hautsarkoms in zwei Fällen.

Bei einem Manne mit multiplen Hautsarkomen konnte ich durch lokale Seruminjektionen Tumorknoten vollständig zum Verschwinden bringen.

Neuerdings habe ich[4]) mich der Bierschen Methode der Vollblutinjektionen bedient — das Vollblut entstammte spontan geheilten Sarkomhunden — und erzielte nicht nur bei experimentell erzeugten Sarkomen, sondern auch bei spontan entstandenen günstige Heilerfolge.

Clowes und Baeslack[5]) verzeichneten bei mit Serum von spontan geheilten Mäusen behandelten Tieren nur in 12,3 pCt. der Fälle positives, aber geringgradiges und verzögertes Wachstum der implantierten Tumoren, während die Ausbeute bei Kontrollmäusen 31,6 pCt. betrug.

Borrel[6]) verwandte das Serum eines mit Mäusetumoren vorbehandelten Schafes und eines ebenso vorbehandelten Huhnes ohne Erfolg zur passiven Immunisierung.

Aus obigen Versuchen geht hervor, dass die Beeinflussung bösartiger Geschwülste mit artfremden Immunsera in manchen Fällen therapeutische Erfolge haben kann, dass dagegen einen wirklichen immunisatorischen Effekt nur gleichartige Immunsera, insbesondere die von spontan geheilten Fällen auszuüben imstande sind.

C. Spontane Heilung.

Im Jahre 1904 berichtete ich[7]), dass bei einem gewissen Prozentsatz der Hunde, auf welche ich mit Erfolg Sarkome überimpft hatte, ein spon-

---

1) Hospitalstitende. No. 19. 1902.
2) Berliner klin. Wochenschr. No. 36. 1902.
3) Zeitschr. f. Krebsforschung. S. 269. 1906.
4) Deutsche med. Wochenschr. No. 38. 1907.
5) Journal of exper. Med. 8. Bd. 1906.
6) Le Problème du Cancer. 1907.
7) Zeitschr. f. Krebsforschung. 1. Bd. 1904.

tanes Zurückgehen der Impftumoren beobachtet wurde. Diese Beobachtungstatsache stand in grellem Widerspruch mit dem allgemeinen landläufigen Wissen über das Wesen der malignen Tumoren. Ihre Mitteilung schien geeignet, die echte Tumornatur des Hundesarkoms in Zweifel zu ziehen. Tiefere Kenner der bösartigen Geschwulstkrankheiten wussten, dass auch beim Menschen solche spontanen Heilungen vorkommen können, und ihnen schienen die beim Hundesarkom erhobenen Tatsachen geeignet, Licht in das dunkle Krebsproblem bringen zu können.

Seitdem haben sich auch bei anderen experimentell übertragbaren Tiertumoren dieselben Erscheinungen beobachten lassen, so von Gaylord und Clowes[1]) bei Mäusetumoren in etwa 23 pCt. der Fälle, von Ehrlich[2]) ebenfalls bei Mäusetumoren und von Loeb bei Rattentumoren.

Ein zusammenfassendes Material über spontane Heilungen experimentell erzeugter Sarkome stellte ich in einer grösseren Arbeit[3]) zusammen. Während bei 45 Unterhauttumoren progressive Wachstumstendenz bestand, wurde bei 18 Implantationstumoren der Unterhaut eine spontane Ausheilung beobachtet.

Ueber ihre Grösse und ihre Wachstumszeit (Stadium incrementi), sowie über die Zeit des Eintritts und die Zeit der Beendigung der regressiven Metamorphose gibt die nachstehende Tabelle Auskunft.

Subkutane erfolgreiche Implantationen mit regressivem Ausgang.

Versuch	Stadium incrementi		Stadium decrementi	
	Zeit	Grösse	Zeit	Grösse
No. 61	31 Tage	V	62 Tage	0
„ 55	35 „	III	58— 95 „	II getötet
„ 26	41 „	II	48—126 „	I †
„ 8	42 „	I	50 „	0
„ 10	43 „	III	67 „	II operiert
„ 5	46 „	IV	55— 91 „	I operiert
„ 7	49 „	IV	52 „	0
„ 19	49 „	II	56— 71 „	I †
„ 18	50 „	I	60 „	0
„ 45	58 „	I	68—122 „	fettig degeneriert
„ 48	58 „	II	68— 69 „	I †
„ 134	60 „	V	67— 71 „	II getötet
„ 141	60 „	III	70— 80 „	0
„ 53	80 „	I	99—126 „	0
„ 2	82 „	II	93 „	0
„ 112	86 „	IV	103—143 „	0
„ 44	88 „	IV	88—120 „	0
„ 56	107 „	V	113—121 „	0

1) Surg., Gynek. and Obstetr. Vol. II. June 1906.
2) Arbeiten aus dem Königl. Institut in Frankfurt a. M. S. 101. 1906.
3) Zeitschr. f. Krebsforschung. 4. Bd. S. 288. 1906.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass 13 Tumoren vor Ablauf des zweiten Monats ihr Höhestadium erreichten; nur bei vieren dauerte das Wachstum bis zur zweiten Hälfte des dritten Monats und nur bei einem bis in den Anfang des vierten Monats. Die kürzeste Wachstumszeit betrug 31 Tage.

Unter den spontan ausheilenden Tumoren befanden sich sowohl solche mit langer Wachstumstendenz — nach $2^2/_3$ Monat erst Bohnengrösse — als auch solche mit auffallender Wachstumsgeschwindigkeit — am 31. Tage schon Hühnereigrösse. Die nächstfolgende Tabelle gibt über die Zeit Auskunft, in welcher die Tumoren ihre Maximalgrösse erreichten.

Die Resorption setzte nach einem kürzeren oder längeren Stadium der Stabilität ein. Sie war beendet bei vier schon vor der neunten Woche, bei zwei im dritten Monat und bei fünf erst vollständig im vierten Monat. Die übrigen sieben wurden, bevor sie vollständig resorbiert, operiert. Die Resorptionsgeschwindigkeit war in einigen Fällen sehr auffallend. So bestand beispielsweise am 60. Tage ein hühnereigrosser Tumor, welcher schon am 71. Tage auf Haselnussgrösse zurückgegangen war, ein anderer am 107. Tage hühnereigrosser Tumor war am 121. Tage, also in 14 Tagen, vollständig resorbiert.

Die spontane Heilung war

bei No. 8	am 50. Tage	komplett	Tumorgrösse = 0
„ „ 7	„ 52. „	komplett	„ 0
„ „ 18	„ 60. „	komplett	„ 0
„ „ 61	„ 62. „	komplett	„ 0
„ „ 10	„ 67. „	unterbrochen durch Operation	„ II
„ „ 48	„ 69. „	unterbrochen durch Tod	„ I
„ „ 19	„ 71. „	unterbrochen durch Tod	„ I
„ „ 134	„ 71. „	unterbrochen durch Tötung	„ II
„ „ 141	„ 80. „	komplett	„ 0
„ „ 5	„ 91. „	unterbrochen durch Operation	„ I
„ „ 2	„ 93. „	komplett	„ 0
„ „ 55	„ 95. „	unterbrochen durch Tötung	„ II
„ „ 44	„ 120. „	komplett	„ 0
„ „ 56	„ 121. „	komplett	„ 0
„ „ 45	„ 122. „	komplett	„ I
„ „ 26	„ 126. „	unterbrochen durch Tod	„ I
„ „ 53	„ 126. „	komplett	„ 0
„ „ 112	„ 143. „	komplett	„ 0

Wie bei Unterhautsarkomen wurde auch, nur weit seltener, in einigen Fällen von Bauchsarkomatose eine spontane Heilung beobachtet. Ueber acht Fälle gibt die nachstehende Tabelle Auskunft.

Intraperitoneale erfolgreiche Implantation mit regressivem Ausgang.

Versuch	Stadium incrementi		Ausgang	Befund
	Zeit	Grösse		
No. 61	36. Tag	Grosser Tumor im Abdomen	Am 45. Tag getötet	Zahlreiche linsengrosse Leberknot.
„ 145	40. „	Palpable Netztumoren	„ 55. „ „	Null
„ 32	36. „	Erbsengrosser Tumor im Abdomen	„ 64. „ gestorb.	„
„ 146	40.—60. „	desgl.	„ 69. „ getötet	„
„ 147	40.—50. „	desgl.	„ 65. „ „	„
„ 157	37. „	desgl.	„ 67. „ „	„
„ 26	56. „	desgl.	„ 126. „ „	„
„ 27	{ 69 b 96	Kirschgrosse Tumoren im Abdomen; beide Samenstränge knotig verdickt.	„ 131. „ „	Am Zwerchfell, Pankreas, linken Samenstrang kleine Tumoren

D. Wiederholte Infektion.

Wie schon hervorgehoben, schloss sich an eine spontane Heilung der malignen Tumoren eine vollständige Immunität an. Niemals gelang es wieder, trotz mehrfacher neuer Implantationen einen Tumor hervorzubringen.

Wie verhielt sich gegen neue Implantationen ein Organismus, der wachsende Geschwulsttendenz zeigte? Diese Frage habe ich zum ersten Male aufgeworfen und durch zahlreiche Versuche einer Lösung näher geführt.

Wenn ich an verschiedenen Körperstellen zu gleicher Zeit Geschwulstmaterial einimpfte, sah ich an jedem Orte der Implantation solitäre Knoten entstehen. Versuchte ich dagegen, nachdem sich ein Tumor entwickelt hatte, eine zweite oder dritte oder vierte Implantation, so gelang mir dieselbe niemals. Ich zog hieraus den Schluss: Eine simultane, multilokuläre Implantation ist möglich, eine multitemporäre Implantation bleibt ohne Erfolg. Durch Variierung der Versuche wurde von mir ausserdem noch Folgendes festgestellt: Wird ein Implantationstumor exstirpiert, so gelingt an jeder Körperstelle eine Implantation, dieselbe mag einfach oder multipel, am selben Tage oder später vorgenommen werden; dieselbe ist auch dann erfolgreich, wenn an der ersten Implantationsstelle absichtlich oder unabsichtlich von neuem implantierte Geschwulstzellen ein Rezidiv entstehen lassen.

Wird ein Implantationstumor nur teilweise exstirpiert und wächst das zurückgelassene Tumorstück unbehelligt weiter, so bleibt jede nachfolgende Implantation ohne Erfolg. Zur Erklärung dieser Befunde betrachte ich

den Körper als ein in zwei Zonen geteiltes Gebiet, von denen die eine Zone, in welcher der Tumor sitzt, mit Angriffsstoffen erfüllt ist, welche einer allmählichen Ausbreitung des Tumors die Wege ebnen, von denen die andere Zone das übrige Körpergebiet umfasst und mit Abwehrstoffen erfüllt ist. Solange dieser Zustand vorhanden ist, eine ausgebildete Geschwulstzone und eine als Gegenwirkung sich darstellende Immunzone, solange kann der Tumor zwar in seinem Gebiete weiter wachsen, auch sein Gebiet vergrössern, aber eine zweite Tumorentstehung in entfernten Organen ist weder auf dem gewöhnlichen Lymph- oder Blutwege, noch auf dem Wege der Implantation möglich. Mit der Entfernung des Tumors schwinden im Immunbezirk die Antistoffe sehr rasch, sodass in ihm eine erfolgreiche Transplantation wieder möglich ist.

Meine Befunde bei dem Hundesarkom wurden von Loeb[1]) auch beim Rattensarkom erhoben. Er berichtet, dass für gewöhnlich eine Wiederholung der Impfung mit Tumormaterial bei demselben Tiere ohne Erfolg war und dass andererseits, wenn zwei Stücke simultan bei einem Tiere transplantiert worden waren, entweder beide oder eins derselben weiterwuchsen.

Aehnliche Beobachtungen machte Maximilian Herzog bei einem cystischen Sarkom der Ratte.

Später hat auch Ehrlich[2]) diese Frage bei Mäusen geprüft. Er bestätigte meine Befunde und fand, dass bei Tieren, die mit einem schnellwachsenden Tumor erfolgreich vorgeimpft sind, nach 8—10 Tagen mit demselben oder einem andern Tumor nachgeimpft, diese zweite Nachimpfung bis auf wenige Ausnahmen nicht anging. Diese Resultate — fügt Ehrlich in einer Anmerkung hinzu — beziehen sich nur auf schnellwachsende Tumoren; bei langsam wachsenden wurde relativ häufig ein positiver Erfolg der zweiten Impfung konstatiert.

In einer jüngst veröffentlichten bemerkenswerten Studie der Ehrlichschen Schule berichtet sodann Schöne[3]), dass er auch insofern mit meinen Befunden bei Hunden übereinstimmende Ergebnisse erzielt habe, als es ihm bei Mäusen gelang, nach Exstirpation primärer Impftumoren erfolgreiche zweite Impfungen vorzunehmen. Er schliesst daraus mit Recht, dass eine nachhaltige Immunität nicht vorhanden war.

Ich habe dann diese Fragen erneut bei Hunden experimentell geprüft, auf welche eine Spindelzellensarkom erfolgreich übertragen worden war. Auch hier zeigte sich, dass der mit einem Tumor versehene Körper lange Zeit geschützt ist gegen weitere Implantationen.

---

1) American Medicine. 1905. Vol. X.
2) Arbeiten aus dem Königl. Institut in Frankfurt a. M. 1906. S. 100.
3) Verhandl. d. deutschen Gesellsch. f. Chir. 1907.

Implantierte ich aber bei einem Hunde mit Spindelzellensarkom ein Rundzellensarkom, so gelangte dies ohne weiteres zur Ausbildung.

Nun haben neuerdings Hertwig und Poll[1]) und jüngst Borrel[2]) bei den Mäusen meine und Ehrlichs Befunde nicht bestätigen können. Erstere fanden, dass eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder schon von ansehnlicher Grösse sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren verleiht, wenn nach Ablauf kürzerer oder längerer Zeit Geschwulststückchen neu implantiert werden. Zweitens, dass ein hemmender Einfluss, der von den zuerst entstandenen Geschwülsten auf das Wachstum der jüngeren Generation durch Nahrungsentziehung vielleicht ausgeübt werden könnte, nicht nachweisbar sei. In vielen Fällen hatten die zu verschiedenen Zeiten entwickelten Neubildungen ein gleichstarkes Wachstum an den Tag gelegt, manchmal hatte sogar die etwas später implantierte Generation die zuerst entstandenen im Wachstum überflügelt. Ich glaube nicht, dass der verschiedene Ausfall der Experimente sich durch die verschiedene Art der Impfung erklären lässt. Ehrlich bediente sich der Impfung mit Emulsion, Hertwig und Borrel bevorzugten die Transplantation von Tumorstückchen; ich verwendete beide Methoden, vorzugsweise aber die letztere. Wenn ich auch zugebe, dass die Quantität der resorbierten Zellen — welche bei den Impfungen mit Emulsion erheblicher ist als bei den Implantationen von Geschwulststückchen — eine grosse Rolle bei der Entstehung einer Immunität bildet, so muss die Verschiedenheit der Resultate doch in erster Linie darauf zurückgeführt werden, dass Hertwig und Borrel mit Tumoren von geringgradigerer Malignität gearbeitet haben. Diese erzeugen selbstverständlich keine bemerkenswerte Immunität infolge der schwachen Reaktion und Gegenreaktion; auch impfte Hertwig auf derselben Körperseite, wo schon ein Tumor sich vorfand, also direkt in ein Tumorgebiet hinein, in welchem nach meinen obigen Ausführungen keine Immunität bestehen konnte, während Ehrlich und ich stets zwei verschiedene Körperseiten wählten; Borrel wählte zwar zwei verschiedene Körperseiten, impfte aber zwei verschiedene Tumorstämme succedan.

Der Michaelisschen Argumentation, welche von Hertwig und Poll adoptiert wird, kann ich nicht folgen: „eine zweite Impfung müsse stets gelingen; denn wenn die Mäuse durch den ersten Tumor immun würden, würden sie niemals Metastasen bekommen.“ Ehrlichs Mäuse erwiesen sich aller theoretischen Argumentierung trotzend negativ gegenüber einer zweiten Impfung, ebenso Stickers Hunde; zudem wurde ausdrücklich von

1) Abhandl. der Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. 1907.
2) Le Problème du Cancer. 1907. p. 40.

mir betont, dass der negative Ausfall der zweiten Implantation nur in der ersten Phase der Geschwulstbildung beobachtet wurde; es war eine Zeit lang eine partielle, eine Zonenimmunität vorhanden, welche später wieder verschwand. Analoges wurde auch bei andern, übertragbaren Krankheiten beobachtet, so dass es jede Merkwürdigkeit verliert. So hat schon Robert Koch[1]) auf den unterschiedlichen Befund aufmerksam gemacht, welchen ein gesundes und ein schon tuberkulös erkranktes Meerschweinchen nach einer kutanen Impfung mit Tuberkelbazillen zeigt; bei ersterem entsteht ein echtes, nicht verheilendes Hauttuberkulom, bei letzterem tritt nach vorübergehender Ulzeration glatte Ausheilung ein.

Bekannt ist auch, dass die erneute Impfung eines mit einem Primäraffekt behafteten Menschen negativ verläuft, und doch kommt es im natürlichen Verlauf der Syphilis oft zu der bekannten Hautlokalisation der tertiären Lues.

Eine Erklärung für diese Tatsachen ist nicht immer leicht. Man hat gesagt, dass gegen das Virus fremder Herkunft die Schutzkräfte des Organismus prompt wirksam sind, gegen das im Körper schon vorhandene Virus versagten sie, weil das Virus sich durch Abwehrstoffe schütze.

Diese und andere der herrschenden Immunitätstheorie entlehnten Erklärungen haben mich jedoch nicht befriedigt; rein chemische Anschauungen reichen nicht zur Erklärung aller auf dem Gebiete der experimentellen Geschwulstforschung beobachteten Erscheinungen aus.

Es ist nicht Aufgabe des vorliegenden Aufsatzes, welcher nur das Tatsächliche bringen soll, in eine Diskussion darüber einzutreten. Ich behalte mir die Veröffentlichung einer nicht nur chemische, sondern auch physikalische Anschauungen berücksichtigenden Theorie vor, welche sich an von Behrings[2]) Anschauungen anschliesst.

Schlusssätze.

Natürliche Resistenz.

Die Tiervarietät, bei welcher ein Tumor entstanden ist, stellt einen günstigeren Boden für dessen fortgesetzte Verpflanzung dar, als eine fremde Rasse.

Erworbene Immunität.

Der Tierkörper kann gegen übertragbare Geschwülste aktiv und passiv immunisiert werden.

Die spontane Heilung einer übertragenen örtlichen Geschwulst hat eine allgemeine Immunität des Körpers im Gefolge.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891.

2) Deutsche Revue. November 1906.

Die Behandlung bösartiger Geschwülste mit artfremden Immunsera kann günstige Erfolge haben; einen immunisatorischen Effekt haben nur die gleichartigen Immunsera, insbesondere die von spontan geheilten Fällen.

Spontane Heilung.

Bösartige Geschwülste können spontan ausheilen.

Multiple Infektion (Implantation).

Eine maligne Geschwulst verursacht eine Zeitlang eine partielle, eine Zonenimmunität, d. h. ausserhalb der Geschwulstzonen erweist sich das übrige Körpergebiet immun.

Die Zonenimmunität geht bei der Spontanheilung in eine allgemeine Immunität über und verschwindet bei dem progressiven Verlauf.



